

DEPARTAMENT DE MEDICINA/UNIVERSITAT
AUTÒNOMA DE BARCELONA

AUTOR: Joan Calvet Fontova

TÍTOL: Elevada prevalença de comorbiditats cardiovasculars en pacients amb artrosi de genolls i mans.

DIRECTOR: Juan José Chillarón Jordan

CODIRECTOR: Jordi Gratacós Masmitjà

TREBALL DE RECERCA

2013

CONVOCATÒRIA: JUNY

Annex 1

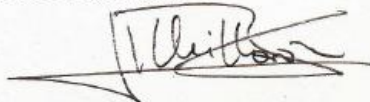
CERTIFICAT DEL DIRECTOR I/O TUTOR DEL TREBALL DE FI DE MÀSTER

INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT

Nom i filiació del Director: Juan José Chillarón Jordan; professor associat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

FA CONSTAR, que el treball titulat "Elevada prevalença de comorbiditats cardiovasculars en pacients amb artrosi de genolls i mans" ha estat realitzat sota la meva direcció pel Sr Joan Calvet Fontova, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball de recerca dins del mòdul "Treball de Fi de Master", corresponent al Master Oficial "INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT" a la convocatòria de juliol del 2013.

Signatura del Director

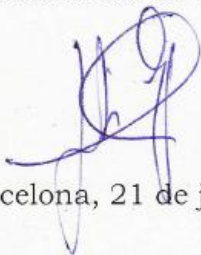


Barcelona, 21 de juny de 2013.

Nom i filiació del Co Director: Jordi Gratacós Masmitjà; professor associat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

FA CONSTAR, que el treball titulat "Elevada prevalença de comorbiditats cardiovasculars en pacients amb artrosi de genolls i mans" ha estat realitzat sota la meva direcció pel Sr Joan Calvet Fontova, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball de recerca dins del mòdul "Treball de Fi de Master", corresponent al Master Oficial "INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT" a la convocatòria de juliol del 2013.

Signatura del Co-director



Barcelona, 21 de juny de 2013.

ÍNDEX

Resum.....	pag 4-5
Antecedents.....	pag 6-10
Material i mètodes.....	pag 10-11
Resultats.....	pag 11-16
Discussió.....	pag 16-25
Conclusions.....	pag 25-26
Bibliografia.....	pag 26-30

RESUM

Estudis epidemiològics han evidenciat una relació entre l'artrosi i els factors de risc cardiovasculars clàssics. Realitzem un estudi transversal amb pacients derivats per artrosi simptomàtica en una consulta de Reumatologia extrahospitalària i els remesos per patologia de parts toves de l'aparell locomotor com a grup control. Es recullen els diagnòstics: hipertensió arterial, diabetis mellitus, obesitat i dislipèmia; i els episodis cardiovasculars.

Es van incloure 184 pacients amb artrosi de genolls, 70 amb artrosi de mans i 254 com grup control. La freqüència d'obesitat va ser superior en els dos grups d'artrosi i la hipertensió arterial també va ser superior en el grup de genoll. En els dos grups d'artrosi, la presència de tres o més factors de risc és superior a la del grup control amb diferències estadísticament significatives (genolls $p=0.002$ i mans $p=0.007$). La presència de tres o més factors de risc cardiovascular presenta una OR de 2.29 (IC95% 1,15-4,54) per artrosi de genoll i de 2,67 (IC95% 1,15-6,19) per artrosi de mans, destacant són factors de risc independents més importants que l'edat i el sexe en la nostra cohort de pacients. A nivell dels episodis cardiovasculars, observem una major prevalença en els dos grups d'artrosi, amb significació estadística només en el grup de genoll ($p=0.036$).

En la nostra cohort observem una elevada prevalença de factors de risc cardiovasculars i agrupació d'aquests, resultant ambdues artrosi, un factor de risc independent per tal agrupació; i el que seria més important, els episodis cardiovasculars també resulten més freqüents en els dos grups d'artrosi.

No es coneix el vincle fisiopatològic que relaciona aquesta associació entre factors de risc cardiovascular i artrosi. S'ha hipotetitzat que les adipocitoquines podrien intervenir-hi, i aquest serà un motiu d'estudi en la meua tesi doctoral.

ANTECEDENTS

L'artrosi és la patologia articular més freqüent[1]. Segons l'estudi EPISER, un estudi poblacional on s'estima la prevalença de diferents malalties reumàtiques a Espanya, situa la prevalença de l'artrosi simptomàtica de genolls en el 10.2% (IC95%:8.5-11.9) i la de mans en 6.2% (IC95%:5.9-6.5)[2]. Aquestes prevalences serien superiors a les estimades en altres cohorts europees on en cas del genoll rondarien el 7% i en les mans el 4.5%[3]. Possiblement aquestes diferències puguin ser atribuïdes pel criteri diagnòstic utilitzat en les diferents cohorts[4]; ja que aquestes prevalences poden augmentar fins al 53% en dones i 33% en homes en l'artrosi de genoll si només es valoren alteracions radiogràfiques[5]. De tota manera és indiscutible l'elevada repercusió que presenta l'artrosi a nivell global; i sabem que la seva prevalença augmenta amb l'edat, pel que donat l'envelliment de la població és esperable un impacte encara major en els propers anys[6]. La seva etiologia és multifactorial, atribuïnt-se clàssicament a factors mecànics, postraumàtics o per sobrecàrrega, però també poden influir-hi els factors genètics i, en els últims anys s'han evidenciat factors relacionats amb la inflamació local que tenen molts d'aquests pacients i inclús factors metabòlics[1].

S'ha analitzat la influència dels diferents factors de risc cardiovascular clàssics, com són la hipertensió arterial, la diabetis mellitus, l'obesitat i la dislipèmia en l'artrosi demostrant que tots ells exerceixen un efecte negatiu sobre l'artrosi simptomàtica, sobretot a nivell de mans i genolls. Igualment s'ha vist una prevalença augmentada dels factors de risc cardiovasculars clàssics en els pacients amb artrosi simptomàtica, tant de mans com de genolls[7-9].

Conjuntament amb l'edat, l'obesitat és el factor de risc més important en

l'artrosi degut a l'efecte mecànic produït pel sobrepés tant sobre el cartílag articular i com en l'òs subcondral, que provoca l'expressió de substàncies pro-inflamatòries i activa la degradació del cartílag[10]. Diversos estudis han relacionat l'obesitat amb l'artrosi en articulacions de càrrega com poden ser els malucs o els genolls[11]. Posteriorment però, també s'ha relacionat l'obesitat amb l'artrosi en articulacions sense càrrega com són les mans, fet que fa pensar que existeix algun altre factor a part del simple efecte mecànic[12]. S'ha evidenciat que la pèrdua de pes, i més significativament, la pèrdua de greix corporal té un efecte beneficiós en l'artrosi simptomàtica de genoll. Així, es creu que l'obesitat exerceix també un efecte metabòlic sobre l'artrosi[13, 14].

Actualment es considera el teixit adipós com un veritable òrgan endocrinològic, capaç de secretar substàncies proinflamàtòries com serien les adipocitoquines; i aquestes tindrien un efecte deleteri sobre el cartílag articular, activant els processos de degradació de cartílag i fomentant l'aparició de l'artrosi[15-17].

Diferents adipocitoquines s'han avaluat en l'artrosi com serien la leptina, l'adiponectina i la resistina, i encara que no s'ha pogut establir el seu mecanisme fisiopatològic exacte, si s'ha vist que apareixen augmentades tant en sang com en líquid articular de pacients amb artrosi de genoll i que podrien relacionar-se amb una major severitat radiològica en l'artrosi de genoll[18].

També en artrosi de mans, s'han observat nivells plasmàtics augmentats d'algunes d'aquestes adipocitoquines pel que podrien ser la relació entre l'obesitat i l'artrosi de mans[19].

Estudis epidemiològics han demostrat una associació entre hipertensió arterial i artrosi, tant en un sentit com en l'altre, és a dir, l'artrosi és més freqüent en hipertensos i igualment els pacients amb artrosi tenen un major índex

d'hipertensió arterial[20]. Es podria relacionar perquè els pacients amb artrosi tenen una menor mobilitat que afavoriria l'aparició de factors de risc cardiovasculars clàssics com seria l'obesitat, però sembla que l'associació entre hipertensió arterial i artrosi és independent de l'obesitat, pel que ha d'existir un altre lligam. Existeix una teoria que implicaria la hipertensió arterial en la fisiopatologia de l'artrosi, degut a que a la hipertensió produiria un efecte de vasoconstricció a nivell dels petits vasos de l'òs subcondral, provocant un menor flux sanguini i una isquèmia secundària en aquesta zona; i secundàriament a la hipertensió també es produiria una estasis venosa a nivell subcondral que empitjoraria el flux sanguini agreujant aquesta isquèmia[21]. En estudis epidemiològics s'ha detectat una major freqüència de dislipèmia entre els pacients amb artrosi tant de genolls, mans com generalitzada[22]. Semblaria també, que els nivell d'àcids grassos podrien promoure la degradació del cartílag articular degut al seu dipòsit en els condrocits[22, 23]. En models animals s'ha evidenciat que una dieta rica en greixos pot induir a alteracions funcionals tant a nivell dels condrocits com del cartílag articular i accelerar la progressió de l'artrosi[24, 25]. Encara que no s'han realitzat assajos clínics al respecte, en diferents estudis observacionals s'ha observat un efecte protector de les estatines sobre l'artrosi, objectivant una menor progressió de la patologia articular en aquells pacients tractats amb estatines[26].

Tant l'artrosi de mans com la de genolls és més prevalent entre els diabètics[27]. Sembla també que l'artrosi influeix negativament en el bon control de les xifres glicèmiques en els pacients amb diabetes, potser per l'efecte negatiu en la deambulació, però semblaria que l'associació diabetis i artrosi

tindria un major impacte sobre la diabetis que l'associació amb hipertensió arterial[28]. En relació als possibles mecanismes serien els productes finals de glicosilació avançada els que podrien estar implicats en la destrucció de l'òs subcondral i la disfunció del condrocit; sense oblidar però el baix grau d'inflamació sistèmica causat per la hiperglicèmia, que està directament relacionat amb la pèrdua de cartílag.

Durant els darrers anys s'ha establert una associació entre els reumatismes inflamatoris i la malaltia cardiovascular[29]. Tot i que l'artrosi no presenta una activitat inflamatòria sistèmica significativa, s'ha demostrat una associació entre risc cardiovascular i artrosi. Aquesta inflamació local influeix tant en el dolor com en la limitació funcional i en la progressió de la malaltia articular. S'ha associat de forma significativa la presència de plaques d'ateroma en artèria caròtida, que constitueix una alteració clarament associada a complicacions cardiovasculars, i la presència d'artrosi en mans o genolls, establint que aquests pacients presenten risc cardiovascular augmentat. Diferents estudis evidencien un augment de la mortalitat per patologia cardiovascular en pacients amb artrosi[7].

Alguns autors han expressat la possibilitat d'incloure l'artrosi dins dels criteris de síndrome metabòlica com un factor més de risc per patologia cardiovascular[30]. Està establerta la relació entre síndrome metabòlica i artrosi; i aquests pacients presenten un major grau de dolor i discapacitat[31], així com una pitjor resposta a cirurgia de recanvi protèssic[32]. Fins i tot darrerament s'ha proposat l'existència d'un subtipus especial d'artrosi, l'artrosi metabòlica[8], degut a les similituds trobades en aquests pacients presentar en un risc augmentat de patologia cardiovascular.

L'objectiu principal d'aquest estudi és avaluar la prevalença dels factors de risc cardiovasculars clàssics i episodis cardiovasculars en una sèrie de pacients amb artrosi simptomàtica de genolls i de mans respecte un grup control, en pacients de més de 50 anys derivats de forma consecutiva en una consulta de Reumatologia extrahospitalària.

MATERIAL I MÈTODES

Es tracta d'un estudi transversal, on es recullen dades de pacients dividint-los segons diagnòstic d'artrosi de genolls, mans o grup control, per avaluar la prevalença dels factors de risc cardiovascular clàssics en els grups. Com a criteris d'inclusió es valoraven tots els pacients majors de 50 anys, derivats per artrosi simptomàtica de genoll o mans en una consulta de Reumatologia ambulatoria de l'Hospital de Sabadell Parc Taulí, i com a grup control tots els pacients de més de 50 anys que durant el mateix període de temps van ser derivats per valoració de patologia de parts toves de l'aparell locomotor, sense artrosi ni reumatisme crònic. El període de reclutament va ser de febrer 2010 a febrer 2011.

Les dades sobre els factors de risc cardiovascular clàssics van recollir-se segons els diagnòstics realitzats pels metges d'atenció primària en la història clínica compartida de Catalunya (HC3), en funció d'hipertensió arterial, diabetis mellitus, obesitat i dislipèmia, i es confirmaven durant la visita del pacient.

Segons la presència de factors de risc cardiovascular clàssics, es defineixen les variables FR CV 1, amb agrupació de cap, un o dos; i FR CV 2, amb la presència de tres o més. Realitzem aquesta agrupació, ja que la presència de

tres o més factors de risc cardiovascular clàssics permet fer una aproximació a la prevalença de síndrome metabòlica. Es recull també la presència d'episodis cardiovasculars en funció de la presència de patologia cardiovascular o cerebrovascular, com a variable EP CV. S'analitza la prevalença de les variables en els diferents grups i es realitza un anàlisi de regressió logística per valorar si l'artrosi de genoll o l'artrosi de mans esdevenen un factor de risc independent tant per l'agrupació de factors de risc cardiovascular clàssics (FR CV 2) com per l'aparició d'episodis cardiovasculars, on s'inclouen les variables edat, sexe, artrosi de genoll i mans.

Per l'anàlisi estadística va realitzar-se la prova T de Student per la comparació de mitges, la prova Chi quadrat per la comparació de variables categòriques en el model univariant, i la regressió logística per l'anàlisi multivariant. Per l'anàlisi de resultats va utilitzar-se el programa estadístic SPSS, versió 16.0 per a Windows.

RESULTATS

Es van incloure 254 pacients en el grup control, 184 en el grup d'artrosi simptomàtica de genoll i 70 en el grup d'artrosi simptomàtica de mans. Les característiques dels tres grups es mostren en la taula 1.

Taula1. Característiques dels pacients inclosos.

	Grup control	OA genoll	OA mans
Pacients	254	184	70
Edat	63,2+/-8,3	67,9+/-9,3	62,4+/-8,8
Sexe (%dones)	66,5%	79,3%	85,7%
HTA %	39%	63%	38,6%
DM %	18,1%	19%	18,6%
Obesitat %	9,1%	34,2%	18,6%
Dislipèmia %	29,5%	30,4%	34,3%
FR CV 2 %	5,9%	14,7%	15,7%
EP CV %	3,5%	8,2%	7,1%

HTA (hipertensió arterial), DM (diabetis mellitus), FR CV 2 (presència de 3 o més factors de risc cardiovascular clàssics), EP CV (episodis cardiovasculars).

Existeixen diferències en l'edat i el sexe entre els grups. El grup d'artrosi de genoll tenen una edat superior respecte el grup control amb diferències estadísticament significatives ($p < 0.001$), mentre que entre el grup d'artrosi de mans i grup control no hi ha diferències en edat. A nivell de sexe observem una major presència de dones en els dos grups d'artrosi tant en el de genolls com en el de mans en comparació amb el grup control, essent aquestes diferències estadísticament significatives ($p = 0.003$ i $p = 0.002$ respectivament). En tota la nostra mostra en general, la distribució de les edats entre el grup de dones i d'homes no presenta diferències significatives, amb una edat mitjana en el grup de dones de 65 ± 8.1 anys i en el grup d'homes de 64.6 ± 9.4 anys.

Els pacients amb artrosi de genoll presentaven una edat superior, major percentage de dones i una prevalença augmentada tant d'hipertensió arterial com d'obesitat i episodis cardiovasculars. El percentatge de pacients amb 3 o més factors de risc cardiovascular fou de quasi 3 vegades superior en el grup de pacients amb artrosi superior. El percentage de pacients sense factors de risc era molt superior en el grup control (37.4%, IC95%:31,5-43,4) respecte el grup d'artrosi de genoll (16.3%, IC95%:11-21,6). Els resultats s'observen en la taula 2.

Taula 2. Comparació entre grup control i OA genoll

	Grup control	OA genoll	<i>P</i>
Pacients	254	184	
Edat	63,2+/-8,4	67,9+/-9,3	<0,001
Sexe (%dones)	66,5% (60,7-72,3)	79,3% (73,5-85,2)	0,003
HTA % (IC95%)	39% (33-45)	63% (56,1-70)	<0,001
DM % (IC95%)	18,1% (13,4-22,8)	19% (13,4-24,7)	ns
Obesitat % (IC95%)	9,1% (5,5-12,6)	34.2% (27,4-41,1)	<0,001
Dislipèmia % (IC95%)	29,5% (23,9-37,1)	30.4% (23,8-37,1)	ns
FR CV 2 % (IC95%)	5,9% (3-8,8)	14.7% (9,6-19,8)	0,002
EV CV % (IC95%)	3,5% (1,3-5,8)	8.2% (4,2-12,1)	0,036

HTA (hipertensió arterial), DM (diabetis mellitus), FR CV 2 (presència de 3 o més factors de risc cardiovascular clàssics), EP CV (episodis cardiovasculars).

En el grup amb artrosi de mans s'observa una major proporció de dones i una major prevalença d'obesitat i de presència de tres o més factors de risc cardiovascular. El percentatge de pacients sense factors de risc cardiovascular era similar en els dos grups: 37.4% en el grup control (IC95%: 31,5-43,4) respecte 38.6% en el grup artrosi de mans (IC95%:27,2-50). Els resultats es presenten en la taula 3.

Taula 3. Comparació entre grup control i OA mans.

	Grup control	OA mans	<i>P</i>
Pacients	254	70	
Edat	63,2+/-8,4	62,4+/-8,8	ns
Sexe (%dones)	66,5% (60,7-72,3)	85,7% (77,5-93,9)	p=0,002
HTA	39% (33-45)	38,6% (27,2-50)	ns
DM	18,1% (13,4-22,8)	18,6% (9,5-27,7)	ns
Obesitat	9,1% (5,5-12,6)	18,6% (9,5-27,7)	p=0,025
Dislipèmia	29,5% (23,9-37,1)	34,3% (23,2-45,4)	ns
FR CV 2	5,9% (3-8,8)	15,7% (7,2-24,2)	p=0,007
EV CV	3,5% (1,3-5,8)	7,1% (1,1-13,2)	ns

HTA (hipertensió arterial), DM (diabetis mellitus), FR CV 2 (presència de 3 o més factors de risc cardiovascular clàssics), EP CV (episodis cardiovasculars).

Vam realitzar un estudi de regressió logística, per avaluar els factors relacionats amb la presència de 3 o més factors de risc cardiovascular i amb la prevalença de malaltia cardiovascular clínica, incloent les variables edat, sexe,

artrosi de genolls i artrosi de mans. La presència d'artrosi de genoll i de mans implica un augment de fins a 6 vegades en la prevalença de 3 o més factors de risc cardiovascular. No s'objectiva relació entre aquesta prevalença i el sexe o l'edat; encara que aquests tenen clarament un efecte, ja que quan es retiren del model de regressió logística l'OR de l'artrosi de genoll i mans augmenta de forma significativa. Els resultats es mostren en la taula 4.

Taula 4. Regressió logística per FR CV 2.

	Significació	OR	IC 95%
OA genolls	0,018	2,29	1,15-4,54
OA mans	0,021	2,67	1,15-6,19
Sexe masculí	0,066	0,457	0,19-1,05
Edat	0,185	1,022	0,99-1,05

OA genoll (artrosi de genolls), OA mans (artrosi de mans).

Per la presència d'episodis cardiovasculars, només el sexe masculí assoleix resultats significatius com a factor de risc independent. En aquest cas, la presència d'artrosi, tant de genoll com de mans, no mostra relació amb la prevalença de malaltia cardiovascular clínica. De tota manera, és segur que tenen un efecte, ja que quan es retiren del model de regressió logística l'OR del sexe augmenta de forma significativa. Els resultats es mostren en la taula 5.

Taula 5. Regressió logística per events cardiovasculars.

	Significació	OR	IC 95%
OA genolls	0,064	2,33	0,95-5,72
OA mans	0,094	2,69	0,84-8,57
Sexe masculí	0,025	2,47	1,12-5,48
Edat	0,117	1,036	0,99-1,08

OA genoll (artrosi de genolls), OA mans (artrosi de mans).

DISCUSSIÓ

Diferents estudis han demostrat una associació entre els factors de risc cardiovascular i l'artrosi[7, 29, 33]. Els nostres resultats van a favor de l'associació entre l'artrosi tant de mans com de genolls amb els factors de risc cardiovasculars clàssics, encara que per cada factor de risc individual només s'ha observat associació significativa amb hipertensió arterial i obesitat en el grup d'artrosi de genolls i per obesitat en el grup d'artrosi de mans. De tota manera en els dos grups d'artrosi s'observa una associació significativa amb la presència de tres o més factors de risc cardiovascular, i en el càlcul de regressió logística per valorar l'impacte de cada variable de forma independent sobre l'agrupació de factors de risc FR CV 2; l'artrosi de genolls té un OR de 2.29 IC 95%(1.15-4.54) i la de mans de 2.67 IC 95%(1.15-6.19), demostrant que aquesta associació no està influida pel possible efecte de les diferències en edat i sexe que presenten els grups de l'estudi i sí per pertànyer al grup. En

la nostra cohort de pacients, ni l'edat ni el sexe assoleixen resultats significatius en el model de regressió logística, però mostren clarament un efecte ja que si no s'inclouen en el model de regressió, l'OR tant de l'artrosi de genolls com de mans augmenta de forma significativa, pel que és segur que tant edat com sexe tenen un efecte de risc a l'hora de presentar tres o més factors de risc cardiovascular, però possiblement pel tamany de la nostra mostra no arriben a la significació estadística. Els nostres resultats concorden amb la literatura actual on en diferents estudis s'ha demostrat l'associació entre els factors de risc cardiovascular clàssics i l'artrosi. Fins i tot, alguns autors han definit un *clustering* metabòlic en dones, que inclou nivells elevats de LDL colesterol, nivells baixos de HDL, hipertensió arterial, proteïna C-reactiva elevada, hiperglicèmia/diabetes i índex cintura-cadera augmentat; observant un increment en la prevalença d'artrosi de genoll en aquest grup, i un augment del dolor i la discapacitat; pel que possiblement aquest *clustering* metabòlic podria estar associat amb una inflamació persistent mantinguda que causaria l'augment del dolor[34].

Existeixen diferents definicions de síndrome metabòlica[35]. Les dades de les que disposem no permeten catalogar estrictament els criteris NCEP-ATP III. To i així, la presència de tres o més factors de risc cardiovascular com són la hipertensió arterial, la diabetis mellitus, l'obesitat i la dislipèmia, permet fer una aproximació a aquesta prevalença, probablement infraestimant-la, ja que quedarien fora d'aquesta classificació els pacients amb glicèmia basal entre 100-125 mg/dL. Aquesta aproximació a la definició de síndrome metabòlica, ja s'ha realitzat en estudis previs[32], i com ja hem comentat, possiblement els estaríem infraestimant; pel que també en el nostre estudi trobem una

associació significativa entre l'artrosi i la síndrome metabòlica[36]. Fins i tot hi ha autors que s'atreveixen a definir una possible artrosi metabòlica i recomanen la seva inclusió dins els criteris diagnòstics de síndrome metabòlica, en base a l'associació entre l'artrosi i els altres components de la síndrome[8]. Això reforçaria la tendència actual que implica no només factors mecànics en el desenvolupament de l'artrosi sinó també factors metabòlics[37], i en aquest punt és on, possiblement, intervindrien les adipocitoquines[38]. S'han realitzat diferents estudis on s'ha objectivat l'associació entre aquestes proteïnes i l'artrosi[15, 16, 39]. Tant leptina, com adiponectina i resistina semblarien implicades en el desenvolupament i/o la progressió de l'artrosi, ja que es troben en nivell augmentats en sang i en líquid articular en diferents fases de l'evolució de la malaltia[18, 19, 40]. Aquestes adipocitoquines podrien ser el *link* entre el desenvolupament de les malalties cardiovasculars i l'artrosi, però cal realitzar més estudis que clarifiquin quin és el paper d'aquestes adipocitoquines en l'artrosi i la seva relació amb els episodis cardiovasculars dins aquests pacients[29].

En els darrers anys s'han associat les diferents malalties reumàtiques amb un augment en la prevalença de malaltia cardiovascular[29], i fins en el lupus eritematós sistèmic esdevé la primera causa de mortalitat; possiblement associat a la presència d'una inflamació sistèmica mantinguda. Fins ara en l'artrosi no s'havia considerat aquesta possibilitat per tractar-la només des del punt de vista mecànic i no tenir en compte la vessant metabòlica de la malaltia. En la nostra cohort, en el model univariant sí s'ha observat una associació estadísticament significativa entre l'artrosi de genoll i els episodis cardiovasculars amb una prevalença de 8.2% (IC95%:4.2-12.1) del grup artrosi

de genolls respecte 3.5% (IC95%:1.3-5.8)($p=0.036$) en el grup control. En l'artrosi de mans, el model univariant no demostra una associació significativa ($p=0.19$), tot i que la prevalença d'episodis cardiovasculars en els grup d'artrosi de mans és del doble respecte al grup control 7.1% (IC95%:1.1-13.2) respecte 3.5% (IC95%:1.3-5.8), cosa que ens fa pensar que amb un tamany de mostra superior en el grup d'artrosi de mans, possiblement s'assoliria significació estadística. En el model multivariant de regressió logística, només s'observa associació significativa amb el sexe masculí, que presenta un OR per desenvolupar un event cardiovascular de 2.47 (IC95%:1.12-5.48); però ni l'edat ni la presència d'artrosi de genolls ni mans mostren una associació independent com a factors de risc. De tota manera, quan es retiren del model tant l'artrosi de mans com la de genolls l'OR del sexe augmenta de forma significativa, pel que queda clar que tenen un efecte de risc però possiblement degut al tamany de la mostra ni l'artrosi de genolls ni la de mans ni l'edat assoleixen significació estadística. Diferents estudis han demostrat un augment del risc de morbiditat cardiovascular en els pacients amb artrosi. Hi ha dos estudis que evidencien una disminució de la supervivència en dones per mortalitat cardiovascular en funció del nombre de grups articulars afectats[22]. Un altre estudi demostra una associació entre ateromatosis, valorada per presència de placa d'ateroma carotídea, índex íntima mitja, presència de calcificacions coronàries i/o aòrtiques i cardiopatia isquèmica o malaltia cerebrovascular; i artrosi de mans en dones[41-43]. Així sembla existir una evidència creixent que relaciona l'artrosi amb malaltia cardiovascular, pel que com a mínim caldria valorar l'artrosi com una bandera vermella, per avaluar els factors de risc cardiovasculars clàssics i intentar modificar-los. Sembla clar que

també caldria explorar quins mecanismes podrien estar implicats en aquesta associació, i com ja hem comentat anteriorment, possiblement les adipocitoquines puguin estar implicades en aquest mecanisme.

En l'anàlisi univariant, en el nostre estudi trobem associació significativa entre la hipertensió arterial i l'obesitat amb l'artrosi de genolls, però no amb la diabetis mellitus ni amb la dislipèmia. En el grup d'artrosi de mans només es troba associació significativa amb l'obesitat.

A nivell de la diabetis existeix una associació observada en estudis previs amb l'artrosi. Semblaria que els pacients diabètics tenen una major prevalença d'artrosi de genolls i aquesta generalment presenta una major severitat que en població no diabètica tant radiològica com clínica[27]. També la diabetes en associació amb l'artrosi presentaria majors dificultats en el seu control, possiblement per l'efecte de l'artrosi en la deambulació o per algun efecte metabòlic on estarien implicades les adipocitoquines o altres substàncies proinflamatòries que actualment es desconeix. Els possibles mecanismes implicats que relacionarien la diabetes amb l'artrosi podrien ser factors sistèmics proinflamatoris associats a la diabetes, la resistència a la insulina o la modulació gènica de la glucosa sobre l'expressió de proteïnes d'acció catabòlica sobre els condrocits influïnt en l'inici i progressió de la malaltia[8, 9, 44]. Així semblaria clara una reacció bidireccional associativa de mal pronòstic entre artrosi i diabetes. Fins i tot s'ha hipotetitzat una artrosi induïda per diabetis com un fenotip diferencial [45]. De tota manera, una revisió recent de la literatura al respecte conclou que no es pot definir la hiperglicèmia com un factor de risc independent pel desenvolupament d'artrosi, encara que si semblaria que pot existir i recomana seguir valorant la possible associació[8].

Diferents estudis troben associació entre artrosi i dislipèmia, detectant-se una major hipercolesterolèmia en pacients amb artrosi de genolls, mans o generalitzada[8, 22]. La dislipèmia s'ha vist implicada en l'aparició de lesions de medul·la òssia detectades en pacients sense patologia articular prèvia, que desenvolupen, a posteriori, artrosi en aquestes localitzacions. S'ha observat una alteració en el perfil lipídic en pacients amb artrosi i s'ha hipotetitzat una difusió de lípids cap a l'interior de l'articulació en dependència de la inflamació sinovial i també essent factor causal d'aquesta inflamació[23]. S'han desenvolupat diferents models animals, on s'ha demostrat que una dieta rica en greixos induïx alteracions funcionals en condrocits i cartílag articular i accelera la progressió de l'artrosi[24, 25]. També en models animals, s'ha avaluat l'efecte de la rosuvastatina i la rosiglitazona com a possibles factors protectors[46]. En aquest sentit, en diferents estudis transversals s'ha observat una menor prevalença d'artrosi en aquells pacients tractats amb estatines, pel que es recomana la realització d'assajos clínics al respecte, per avaluar la utilització potencial de les estatines com a fàrmacs per l'artrosi[26, 47]. En el nostre estudi, possiblement pel tamany mostral i per la forma d'obtenció del diagnòstic (possiblement infraestimat ja que molts pacients amb hipercolesterolèmia i/o hipertrigliceridèmia analítiques no estan diagnosticats com a tal), no hem observat associació entre dislipèmia i artrosi.

Si hem observat una associació entre hipertensió arterial i artrosi. La prevalença en la nostra cohort d'artrosi de genoll i hipertensió arterial és superior (63%) a les observades en estudis anteriors que estaria entorn del 40%[20], resultat similar a la prevalença d'hipertensió en la nostra cohort d'artrosi de mans. Com ja s'ha comentat amb anterioritat semblaria que a nivell

fisiopatològic la hipertensió podria desenvolupar un paper en la microvasculatura de l'òs subcondral induïnt una isquèmia de la zona[21]. Si cal tenir present en aquesta associació que els fàrmacs més àmpliament utilitzats pel tractament de l'artrosi simptomàtica són els antiinflamatoris no esteroideus, que poden tant augmentar les xifres tensionals com disminuir l'eficàcia dels tractaments antihipertensius[48]. Es recomanable seguir investigant noves alternatives terapèutiques per minimitzar el possible impacte dels antiinflamatoris no esteroideus en el desenvolupament de complicacions en els pacients amb artrosi.

L'obesitat ha estat el factor més clarament implicat en l'artrosi, tant a nivell de maluc, genoll com també en articulacions de no càrrega com les mans, fet que fa considerar un doble mecanisme que implicaria l'obesitat en la fisiopatologia de l'artrosi, un mecànic i un altre metabòlic[11, 37, 49]. Les articulacions, i en particular el cartílag i l'òs subcondral, estan exposats continuament a un estrés mecànic. També es coneix la presència de mecanoreceptors en la superfície del condrocit, que serien sensibles a aquest estrés mecànic i a les diferències de pressió derivades del pes, i iniciarien una cascada d'activació de senyals intracel·lulars estimulants la producció de citokines, factors de creixement i metaloproteases que contribuirien en el procés de degradació i destrucció articulars[10]. Diferents estudis observen una major simptomatologia en els pacients obesos, amb millories importants en aquesta amb la pèrdua ponderal, remarcant la importància en la pèrdua de greix corporal més que de massa corporal[14, 50]. També s'observen canvis en el perfil de biomarcadors en sèrum en relació a l'exercici i la dieta[13]. Però és difícil explicar la relació entre l'obesitat i les articulacions que no estan sotmeses a càrrega com serien les

mans[51, 52]. En aquest sentit s'ha considerat el teixit adipós com un òrgan endocrinològic real, que secretaria substàncies proinflamatòries, les adipocitoquines, com serien la leptina, l'adiponectina, la resistina i la visfatina; que podrien estar implicades en l'associació entre l'artrosi i la vessant metabòlica de l'obesitat com a factor de risc[19]. S'ha estudiat la possible funció que poden desenvolupar aquestes adipocitoquines i s'han relacionat en diferents punts de l'evolució de l'artrosi. Així la leptina[38] presenta nivells elevats tant en plasma com en líquid articular, però en un estudi recent és correlacionen els nivells plasmàtics amb el grau de severitat radiològic i semblaria que en fases evolucionades els nivells en líquid articular fins i tot disminuirien, pel que conclouen que el quocient leptina en líquid articular entre leptina plasmàtica podria predir el grau radiològic de l'artrosi de genoll[18]. L'adiponectina presenta nivells plasmàtics elevats en pacients amb artrosi, en relació amb elevació de substàncies proinflamatòries i factors degradants de cartílag articular[15, 29]. S'ha relacionat amb l'artrosi erosiva a nivell de mans[19, 53]. En alguns estudis semblaria tenir una relació amb la severitat radiològica, però un treball recent ha estat incapaç de mostrar tal associació[18], pel que faltaria definir el rol real de l'adiponectina en l'artrosi. Darrerament, s'ha intentat explicar els resultats paradoxals de l'adiponectina per la presència de diferents isoformes amb pes molecular diferent, que provocaria una detecció no uniforme en dependència del kit utilitzat, però cal analitzar amb més profunditat aquest punt[54]. La resistina apareix elevada en pacients amb artrosi i correlaciona amb els nivells de PCR i VSG, pel que podria estar implicada en l'artrosi inflamatòria o en l'inici de la malaltia articular[15, 29]. Finalment la visfatina, s'associa amb factors de degradació del

cartílag articular i com a factor perpetuant dels nivells d'inflamació, pel que podria estar implicada en l'inici de la malaltia articular[29]. Així, actualment sembla clara la doble vessant d'actuació de la obesitat com a factor de risc per l'artrosi implicant tant una vessant mecànica com metabòlica sistèmica, obrint una visió més àmplia de la malaltia més prevalent a nivell articular com és l'artrosi.

En resum, tal i com s'ha exposat hem observat que els pacients amb artrosi, especialment de genoll, tenen un major risc de patir una o més comorbiditats cardiovasculars. Donat que l'artrosi és un procés molt prevalent, i és esperable que augmenti en els propers anys donat el major envelliment progressiu de la població, pensem que no pot considerar-se com una patologia banal amb repercussions només locals a nivell articular, sinó com una malaltia amb influència i relació amb altres morbiditats, també molt prevalents, que incideixen de forma negativa en la qualitat de vida dels pacients. Així cal tenir consciència i enfatitzar en els hàbits de vida saludables, i incidir en els factors modificables d'una forma activa.

Les limitacions d'aquest estudi deriven del seu disseny transversal, pel que no podem oblidar per una part, la possible variabilitat temporal que poden experimentar els paràmetres avaluats, i per altra part que les troballes descrites només representen associacions i no impliquen causalitat.

Com ja hem comentat, hem realitzat una aproximació a la definició de síndrome metabòlica, segons la presència de tres o més dels factors de risc cardiovascular; però creiem, que aquesta aproximació encara resultaria en una infraestimació de la prevalença real, donat queden exclosos els pacients amb glicèmia basal entre 100-125 mg/dL.

La nostra cohort de pacients no és homogènia en edat, els pacients amb artrosi de genoll tenen una edat superior, ni en sexe, possiblement perquè l'artrosi és més prevalent en les dones. Tot i això, el model de regressió logística dóna validesa als resultats obtinguts.

D'altra banda, fins on nosaltres sabem, l'estudi és el primer que aporta una fotografia de la freqüència de la comorbiditat cardiovascular en pacients amb artrosi en el nostre país. A més a més, els pacients no són, com en altres estudis, pacients amb patologia avançada visitats en una consulta hospitalària, sinó que són una mostra representativa dels pacients habituals en l'àmbit d'assistència primària.

L'artrosi és una patologia molt prevalent, on s'ha demostrat un augment de l'activitat inflamatòria. El nostre estudi confirma els resultats observats en altres treballs on es relacionen els factors de risc cardiovasculars clàssics i l'artrosi, però es desconeix el vincle fisiopatològic que els relaciona. En aquest sentit s'ha hipotetitzat que molècules proinflamatòries com les adipocitoquines podrien exercir un paper a nivell sistèmic que relacioni ambdues patologies. Avaluar les adipocitoquines en l'artrosi de genoll inflamatòria i les seves possibles relacions amb els factors de risc cardiovasculars clàssics serà l'objectiu del nostre proper estudi, que forma part de la meva tesi doctoral.

CONCLUSIONS

Tant la hipertensió arterial en l'artrosi de genoll com l'obesitat tant en l'artrosi de genoll com de mans es relacionen de forma significativa en la nostra cohort, pel que es presenten en majors prevalences en aquest grup de pacients.

L'artrosi tant de mans com de genolls és un factor de risc independent en l'agrupació de factors de risc cardiovasculars, i en el nostre model presenta major associació que l'edat i el sexe, pel que cal considerar-los de forma molt important.

En el nostre estudi, l'artrosi de genoll es relaciona amb major presència d'episodis cardiovasculars; i en l'anàlisi multivariant no assoleix significació, possiblement pel tamany de la mostra ja que queda clara la seva implicació.

En la nostra cohort, l'artrosi de mans, tot i presentar una prevalença del doble d'episodis cardiovasculars, no assoleix significació estadística ni en l'anàlisi univariant ni en el multivariant.

BIBLIOGRAFIA

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun; 377(9783):2115-2126.
2. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, Group ES. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov; 60(11):1040-1045.
3. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, Aslanidis SI, Georgountzos AI, Kaziolas GO, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol*. 2006 Dec; 33(12):2507-2513.
4. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Nov; 19(11):1270-1285.
5. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, Pols HA, Hazes JM, Koes BW. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005 May; 64(5):682-687.
6. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000 Oct; 133(8):635-646.
7. Chan KW, Ngai HY, Ip KK, Lam KH, Lai WW. Co-morbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J*. 2009 Jun; 15(3):168-172.

8. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Dec; 8(12):729-737.
9. Karvonen-Gutierrez CA, Sowers MR, Heeringa SG. Sex dimorphism in the association of cardiometabolic characteristics and osteophytes-defined radiographic knee osteoarthritis among obese and non-obese adults: NHANES III. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jul; 20(7):614-621.
10. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Sep; 22(5):533-537.
11. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May; 79(3):291-297.
12. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul; 14(4):123.
13. Miller GD, Jenks MZ, Vendela M, Norris JL, Muday GK. Influence of weight loss, body composition, and lifestyle behaviors on plasma adipokines: a randomized weight loss trial in older men and women with symptomatic knee osteoarthritis. *J Obes*. 2012; 2012:708505.
14. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr; 66(4):433-439.
15. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JW, Lafeber FP, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Aug; 20(8):846-853.
16. Van Spil WE, Welsing PM, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM, Bijlsma JW, Mastbergen SC, et al. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov; 20(11):1278-1285.
17. van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, Reijman M, DeGroot J, Welsing PM, et al. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jul; 20(7):745-754.
18. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG, Verettas DA, Tavridou A. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun; 52(6):1077-1083.
19. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul; 70(7):1282-1284.
20. Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Manag Care*. 2002 Oct; 8(15 Suppl):S383-391.
21. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec; 46(12):1763-1768.

22. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res.* 2011 Apr; 50(2):133-140.
23. Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, et al. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 2009 Mar-Apr; 27(2):347-353.
24. Griffin TM, Fermor B, Huebner JL, Kraus VB, Rodriguez RM, Wetsel WC, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(4):R130.
25. van der Kraan PM. Osteoarthritis and a high-fat diet: the full 'OA syndrome' in a small animal model. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(4):130.
26. Clockaerts S, Van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM, Verhaar JA, Van Glabbeek F, Van Meurs JB, et al. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May; 71(5):642-647.
27. Ray S, Datta AK, Sinhamahapatra P, Ray I, Mukhopadhyay P, Dasgupta S. Prevalence of rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus in a tertiary care hospital. *J Indian Med Assoc.* 2011 Feb; 109(2):74-78.
28. Miksch A, Hermann K, Rölz A, Joos S, Szecsenyi J, Ose D, et al. Additional impact of concomitant hypertension and osteoarthritis on quality of life among patients with type 2 diabetes in primary care in Germany - a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes.* 2009; 7:19.
29. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Pino J, González A, et al. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012:125458.
30. Katz JD, Agrawal S, Velasquez M. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Sep; 22(5):512-519.
31. Leite AA, Costa AJ, Lima BeA, Padilha AV, Albuquerque EC, Marques CD. Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function. *Rev Bras Reumatol.* 2011 2011 Mar-Apr; 51(2):118-123.
32. Gandhi R, Razak F, Davey JR, Mahomed NN. Metabolic syndrome and the functional outcomes of hip and knee arthroplasty. *J Rheumatol.* 2010 Sep; 37(9):1917-1922.
33. Kadam UT, Holmberg A, Blagojevic M, Nilsson PM, Akesson K. Risk factors for cardiovascular disease and future osteoarthritis-related arthroplasty: a population-based cohort study in men and women from Malmö, Sweden. *Scand J Rheumatol.* 2011 Nov; 40(6):478-485.
34. Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Palmieri-Smith R, Jacobson JA, Jiang Y, Ashton-Miller JA. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct; 61(10):1328-1336.
35. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct; 112(17):2735-2752.

36. Bay-Jensen AC, Slagboom E, Chen-An P, Alexandersen P, Qvist P, Christiansen C, et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause*. 2012 Dec.
37. Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012 May; 2(2012).
38. Sandell LJ. Obesity and osteoarthritis: is leptin the link? *Arthritis Rheum*. 2009 Oct; 60(10):2858-2860.
39. Beekhuizen M, Gierman LM, van Spil WE, Van Osch GJ, Huizinga TW, Saris DB, et al. An explorative study comparing levels of soluble mediators in control and osteoarthritic synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Apr.
40. Zhang Z, Xing X, Hensley G, Chang LW, Liao W, Abu-Amer Y, et al. Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul; 62(7):1993-2003.
41. Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, Kerkhof HJ, van Meurs JB, Franco O, et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May; 72(5):646-651.
42. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov; 64(11):1539-1541.
43. Jonsson H, Helgadóttir GP, Aspelund T, Eiríksdóttir G, Sigurdsson S, Ingvarsson T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov; 68(11):1696-1700.
44. Sowers M. Epidemiology of risk factors for osteoarthritis: systemic factors. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Sep; 13(5):447-451.
45. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug; 70(8):1354-1356.
46. Gierman LM, van der Ham F, Koudijs A, Wielinga PY, Kleemann R, Kooistra T, et al. Metabolic stress-induced inflammation plays a major role in the development of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr; 64(4):1172-1181.
47. Baker JF, Walsh P, Mulhall KJ. Statins: a potential role in the management of osteoarthritis? *Joint Bone Spine*. 2011 Jan; 78(1):31-34.
48. Basile JN, Bloch MJ. Identifying and managing factors that interfere with or worsen blood pressure control. *Postgrad Med*. 2010 Mar; 122(2):35-48.
49. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008; 9:132.
50. Richette P, Poitou C, Garnerio P, Vicaud E, Bouillot JL, Lacorte JM, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan; 70(1):139-144.
51. Gabay O, Gabay C. Hand osteoarthritis: new insights. *Joint Bone Spine*. 2013 Mar; 80(2):130-134.

52. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr; 69(4):761-765.
53. Filková M, Lisková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterová J, Pavelková A, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb; 68(2):295-296.
54. Toussirot É, Binda D, Gueugnon C, Dumoulin G. Adiponectin in autoimmune diseases. *Curr Med Chem*. 2012; 19(32):5474-5480.